

ANNEE 1956

N°
683

Thèse pour le
DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

H A M O N Michelle

Née le 22 Mai 1927 à PARIS 19°

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

. Contribution à l'étude de l'Acide Adénosine Triphosphorique .

Président de Thèse : Jean S È N È Q U E

UNIVERSITE de PARIS - FACULTE de MEDECINE

ANNEE 1956

N°

Thèse pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'état)

par

HAMON Michelle

Née le 22 Mai 1927 à PARIS 19°

Présentée et soutenue publiquement le :

Titre

CONTRIBUTION à l'ETUDE de l'ACIDE ADENOSINE TRIPHOSPHORIQUE

Président de Thèse : Jean SENEQUE



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN.....Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR.....Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	N.....
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports...	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	N.....
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M. F.)
	(Broussais.....DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	(Salpêtrière.....N.....
Cliniques chirurgicales....	Cochin.....QUENU (J.)
	(Hôtel-Dieu.....BROCQ (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et Orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie.....	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P.)
	(Hôtel-Dieu.....N.....
	(Bichat.....N.....
Cliniques médicales.....	Cochin.....MOREAU (R.)
	(Broussais.....DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (R.)
	(Tarnier.....LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales....	Baudelocque.....N.....
	(Port-Royal.....LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN (A.)

THE UNIVERSITY OF LEIDEN

The University of Leiden is a public university in the Netherlands. It was founded in 1575 and is one of the oldest universities in the world. The university is known for its research and teaching in a wide range of subjects, including the humanities, sciences, and social sciences. It has a long history of excellence and is a member of the Association of Universities in Europe (AUE).

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY
LEIDEN



Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires...	RICHET (C.)
Clinique psychiâtrique infantile.....	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale.....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique.....	FEY (B.)
Embryologie.....	GIROUD (A.)
Génétique médicale.....	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N.....
Histologie.....	N.....
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale.....	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale.....	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel).....	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale.....	STROHL (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique.....	TURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.
	(DELMAS (A.), pr. s. ch.
Anatomie.....	(DEBEYRE (J.)
	(OLIVIER
	(N.....
	(GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSE (F.)
	(GOUYGOU (Ch.)
	(NEVOT (A.)
Bactériologie.....	(N....
	(ETTORI (J.), pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(N.....
	(N.....
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN
	(BULLIARD (H.), pr. s. ch.
Histologie.....	(N.....
	(N.....
Hydrologie.....	N.....



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552427_0019

Hygiène.....	(BOYER (J.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses.....	(DEPARIS (M.), pr. s. ch.
	N.....
	(DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale et du travail.....	(GAULTIER (M.)
	(HADENGUE (A.)
	(N.....
Neurochirurgie.....	DAVID (M.)
Neurologie.....	N.....
	(GRASSET (J.)
	(LEPAGE (F.)
	(MERGER (R.)
Obstétrique.....	(MORIN (P.)
	(RAVINA (J.)
	(N.....
	(N.....
Ophtalmologie.....	(DESVIGNES (P.)
	(N.....
Orthopédie.....	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(AUBRY (M.)
	(MADURO (R.)
	(CHABAUD (A.)
Parasitologie.....	(N.....
	(ABOULKER (P.)
	(BAUMANN (J.)
	(GOSSET (J.)
	(LAURENCE (G.)
	(LORTAT-JACOB (J.)
	(OLIVIER (Cl.)
	(POILLEUX (F.)
Pathologie chirurgicale.....	(VERNE (J.M.)
	(N.....
	(N.....
	(N.....
	(N.....
	(N.....
	(N.....
	(N.....
	(N.....
Pathologie expérimentale.....	(N.....
	(N.....
	(BERNARD (J.)
	(BOUDIN (G.)
	(CASTAIGNE (P.)
	(CONTE (M.)
	(DOMART (A.)
	(LAMOTTE (M.)
Pathologie médicale.....	(LAROCHÉ (Cl.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PEQUIGNOT (H.)
	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (St.)
	(TURIAT (J.)
	(N.....

	MM.
	(N.....)
	(N.....)
Pathologie médicale.....	(N.....)
	(N.....)
	(N.....)
	(JOSEPH (R.))
Pédiatrie.....	(N.....)
	(N.....)
Pharmacologie.....	(CHEYMOL (J.)), pr. s. ch.
	(LEVY (Mlle J.)), pr. s. ch.
	(BARJETON (D.)), pr. s. ch.
Physiologie.....	(PARROT (J.)), pr. s. ch.
	(DEJOURS (P.))
Physique médicale.....	(DJOURNO (A.)), pr. s. ch.
	(GOUGEROT (L.))
Pneumo-Phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	N.....
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie.....	N.....
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.))
	(CERNEA (P.))
Thérapeutique.....	N.....
Urologie.....	KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
	(AMELINE (A.))
	(HUGUIER (J.))
	(LEGER (L.))
	(PADOVANI (P.))
Clinique Chirurgicale.....	(PATEL (J.))
	(ROUX (M.))
	(RUDLER (J. C.))
	(SICARD (A.))
	(BROUET (G.))
	(N.....)
	(DECOURT (J.))
	(DREYFUS (Gilbert))
	(FAUVERT (R.))
Clinique médicale.....	(HAGUENAU (M.)), pr. s. ch.
	(HAMBURGER (J.))
	(KOURILSKY (R.))
	(MARCHAL (G.))
	(SOULIE (E.))
	(ESCALLE (G.))
Clinique obstétricale.....	(MAYER (M.))
	(VARANGOT (J.))

MM.
Clinique ophtalmologique.....(OFFRET (G.)
(RENARD (G.)
Clinique urologique.....COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté.....M. MOREL (J.)
Secrétaire.....Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction.....M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur.....Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....Mlles DUMAITRE (P.)
LAURENT (H.)
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

- A la mémoire de mon Père

- A ma Mère

Qui m'ont aidée dans mes études
avec ma reconnaissance filiale.

- A mes Amis

- Au professeur Sénèque

- . Officier de la Légion d'Honneur
- . Membre de l'Académie de Chirurgie
- . Chirurgien des Hôpitaux
- . Professeur de clinique thérapeutique chirurgicale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse. Hommages respectueux.

- Au docteur Huguenard

- . Assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Qui nous en a inspiré le sujet et a guidé avec bien-
veillance nos premiers pas en Anesthésiologie.

- Au docteur Doutrebente

- A Mademoiselle le docteur Delahaye

- Au docteur Deligné

Nos maîtres en Anesthésiologie.

HISTORIQUE RAPIDE

Dès 1891 HEIDENHAIN en signalant l'Action V.D. des extraits frais de pancréas, de foie et de muqueuse intestinale ouvre la voie à la découverte de l'A.T.P.

Plus tard, HALLIBURTON précise que le corps, responsable de l'effet V.D. des extraits frais de tissu, n'est pas l'acétyl choline et qu'il agit directement sur les vaisseaux.

FREUND en 1920 observe, accompagnant la V.D. une chute de la T.A. et une Atonie intestinale. Il signale que le principe d'action est de courte durée et donne une augmentation secondaire de la T.A.

En 1931 KOENIG émet l'opinion que ce principe, contenu dans les hématomes pourrait expliquer les atonies intestinales post opératoires.

(GARCIN et GUILLAUME ont parlé aussi de l'effet V.D. des hématomes).

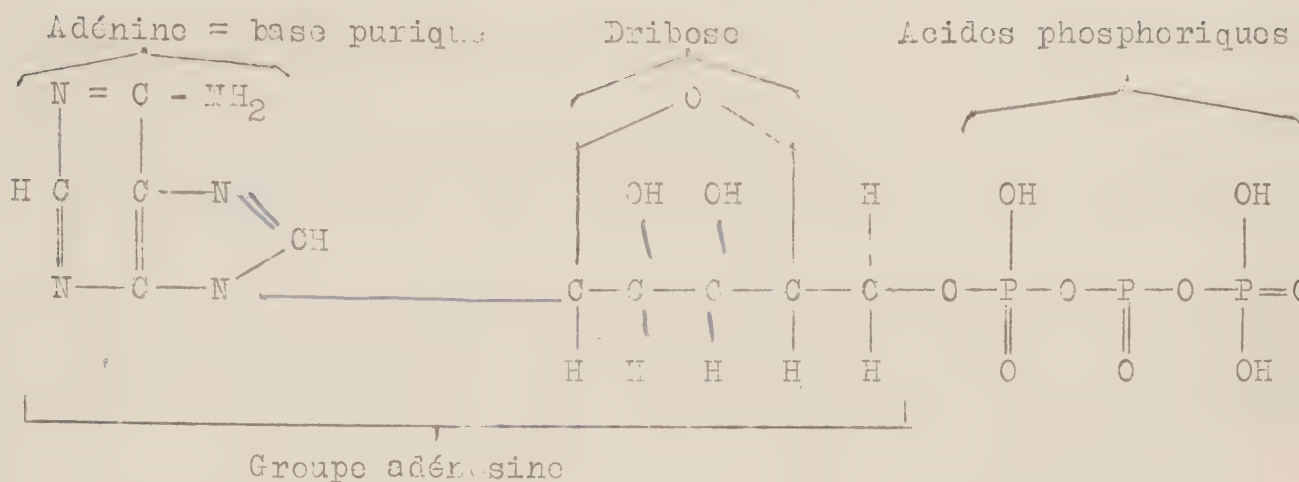
ZIFT enfin le distingua de l'Histamine (dont il est antagoniste) à cause de ses réactions chimiques différentes et parce qu'il peut altérer les parois des vaisseaux. Il confirma son action inhibitrice intestinale et signala que son action est conservée après Atropine.

Et il conclut que c'est l'Acide adénosine triphosphorique que LOHMANN avait isolé dès 1928 du muscle du foie, du cerveau, des G.R., des testicules chez le lapin et la grenouille.

Depuis, de nombreuses découvertes portant sur les phénomènes biologiques intimes, tels que le métabolisme des Hydrates de carbone, des graisses, des vitamines, de la contraction musculaire, etc..., n'ont cessé de mettre en valeur l'A.T.

Et les applications cliniques ont été assez variées déjà.

PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES - PREPARATION

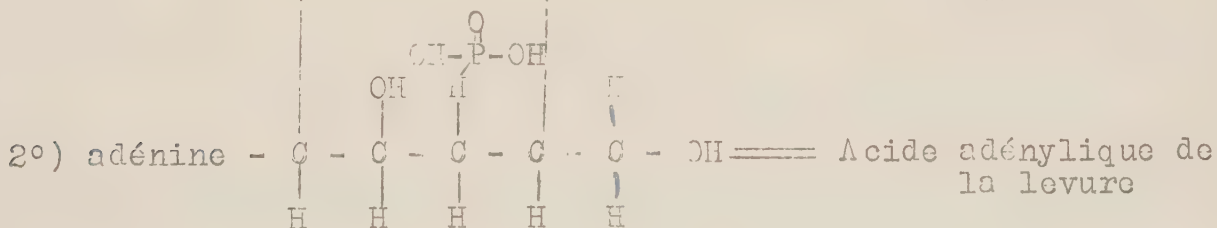
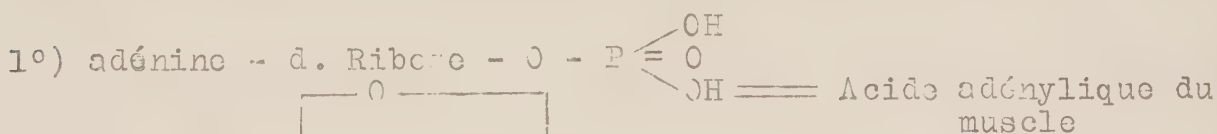


L'A.T.P. est un composant normal des noyaux, un nucléotide - le sang en contient 0,5 mgr par ml. et l'organisme entier d'un homme adulte, 100 gr. environ.

Il se compose d'adénosine (formée d'une base purique et d'un sucre de d. Ribose) et de trois molécules d'acide phosphorique.

C'est le plus puissant des composés adényles parce que le plus phosphorylé.

Après lui vient l'acide adénosine diphosphorique et l'acide adénylique orthophosphorique, qui présente deux variantes, selon qu'il provient de la levure ou du muscle.



Les divers composés de l'Adénosine ont en commun quelques caractéristiques : leur stabilité dans les solutions alcalines, leur résistance à la cuisson dans une solution alcaline, leur manque de stabilité en solution acide car l'adénosine est hydrolysée en adénine + pentose; les composés de l'adénosine perdent toute leur action s'ils sont dans une solution acide qu'il on porte à ébullition pendant cinq minutes. Cette propriété permet de distinguer les corps adényliques de l'histamine, de l'acétylcholine, et d'autres agents vaso dilatateurs qui sont,

au contraire, détruits par la cuisson en milieu alcalin.

L'A.T.P. est très soluble dans l'eau et présente une réaction fortement acide.

L'A.T.P. peut être obtenu à partir de l'adénosine du muscle par action des extraits musculaires, sur l'acide phosphoglycérinique, ou bien par l'action des ferments de levure fraîche sur l'adénosine et un phosphate inorganique. (1)

Les composés d'adénosine peuvent être rapidement détruits dans l'organisme et de bien des manières. Il existe dans l'économie des ferments (les nucléotidases) qui détachent l'acide phosphorique des nucléotides en donnant un nucléoside qui, attaqué par une nucléosidase, donne un sucre + une base.

La base subit l'action des désaminases et donne de l'hypoxanthine puis de la xanthine.

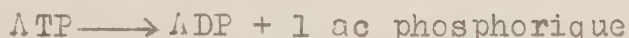
En outre le foie contient une adénylpyrophostase qui, à PH 9, transforme le pyrophosphate d'adénosine en acide adénylique et acide phosphorique. La réaction est inhibée et peut même s'inverser si le PH s'acidifie.

Enfin, dans beaucoup de tissus (muscle, G.R. Plasma) se trouve une désaminase capable de libérer le groupe amine de l'acide adénylique et de le transformer en acide inosinique, avec formation d'ammoniaque. C'est ce qui se passe dans la contraction ou la destruction musculaire.

L'A.T.P. peut aussi s'estérifier avec la créatine



Toutes ces réactions provoquent une grande libération d'énergie car



en libérant 10.000 calories par molécule gramme

La résynthèse de l'A.T.P. peut se faire par rephosphorylation aux dépens des produits de désintégration des hydrates de carbone ou par processus oxydatif.

(1) L'A.T.P. en ampoule et en capsule que nous avons employé pour cette étude est d'origine musculaire, il nous a été fourni par les Laboratoires Grémy, que nous tenons à remercier ici.

ROLE DANS L'ORGANISME

METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE (voir Tableau p. 11)

L'A.T.P. joue un rôle essentiel dans les métabolismes et tout particulièrement dans celui des hydrates de carbone qui est une plaque tournante pour les métabolismes.

A) On verra, en consultant le tableau ci-contre, qu'au cours de la dégradation du glucose, il intervient trois fois dans la transphosphorylation.

- D'abord, pour donner l'éther glucopyranique-6-phosphorique, forme de passage essentielle, sans laquelle tout métabolisme glucidique est impossible que ce soit dégradation ou synthèse (formation du glycogène). C'est cette phosphorylation qui est freinée dans le diabète, par inhibition de l'hexokinase et cette perturbation amène des troubles du métabolisme des graisses et de l'équilibre acide base.

glucose + hexokinase + A.T.P. $\longrightarrow$

glucose 6 phosphorique (Ester de Robison)

- l'ester fructofuranose 6 phosphorique subit une deuxième transphosphorylation par l'A.T.P. et donne l'ester de Harden et Young qui est di-phosphorique.

- enfin, l'ester phospho glycéraldéhyde subit, à son tour, une transphosphorylation. A chaque fois, une molécule d'A.T.P. est transformée en A.D.P. avec libération importante d'énergie. Cet A.D.P. formé dans le premier temps de la glycolyse se trouve resynthétisé en A.T.P. soit dans le deuxième ou le troisième temps de la glycolyse ou au cours du cycle de Martin KREBS.

Des réactions de deshydrogénation font apparaître alors des groupes phosphate forts qui se portent sur les molécules d'A.D.P. pour les reformer en A.T.P.

B) De réactions en réactions la dégradation du glucose a abouti à l'acide pyruvique, corps important, carrefour des trois métabolismes.

Deux solutions se présentent pour l'acide pyruvique ou bien il entre dans le cycle de KREBS au cours duquel une molécule d'acide acétique est décomposée en eau + CO² ou bien il subit la scission phosphoroclastique.

Mais, dans l'un comme dans l'autre cas, il doit passer

METABOLISME DES GRAISSES

L'A.T.P. est nécessaire à la phosphorylation des graisses, donc à leur résorption intestinale; en hiver, il y a moins d'A.T.P. dans le sang des animaux hibernants mais, par contre, augmentation de l'acide adénylique et des pyrophosphates, ceci peut s'expliquer par l'augmentation des besoins en A.T.P. pour la phosphorylation des graisses dont la consommation est plus importante pendant l'hivernage - la privation de sucre amène une consommation également accrue d'A.T.P.

Par ailleurs, comme l'acétate actif est indispensable à la synthèse et à la dégradation des acides gras, l'A.T.P. l'est indirectement puisqu'il sert à la synthèse du CO A et à celle de l'acétate actif dans les tissus à partir de l'acétate du CO A et du Mg ++ comme on l'a déjà vu.

ROLE DE L'EQUILIBRE ACIDE BASE. Les dérivés adényliques sont des transporteurs d'H + et la phosphorylation est en rapport étroit avec le transport d'H +

MECANISME ENZYMATIQUE DE L'OSSIFICATION

L'A.T.P. joue un rôle intéressant dans la minéralisation de l'os.

La glycogénolyse du niveau de l'os n'a lieu que dans la zone de calcification. Elle est exothermique et permet la resynthèse de l'A.T.P. dégradé dans les premières phases de cette glycogénolyse.

Cet A.T.P. reconstitué sera déphosphorylé par une A.T. Pase spécifique et perdra son radical pyrophosphate qui va se fixer dans le cartilage sous forme de pyrophosphate de Ca. lequel induit la précipitation du phosphate tricalcique.

Parmi les multiples facteurs qui entrent en jeu dans l'élaboration du tissu osseux, une importance toute particulière doit être accordée aux activités métaboliques des cellules des cartilages et de l'os (Pierre CARTIER).

A.T.P. dans la contraction musculaire

L'A.T.P. y joue un rôle primordial. Il est à la base de la transformation de l'énergie chimique en mouvement.

On a commencé par démontrer qu'il apparaît dans un muscle en contraction un corps qui n'est ni l'acide lactique ni l'acétylcholine, mais un composé adénylique. Les physiologistes russes trouvaient chez la grenouille fatiguée par de nombreux sauts une augmentation du taux d'acide adénylique et de phosphore inorganique. Alors que pendant la période de

rétablissement il y a, au contraire, baisse de ces deux corps, ce qui correspond à une dégradation de l'A.T.P. pendant la Phase de travail et à une reconstitution de ce corps - au cours de la Période de récupération.

Malgré la complexité des phénomènes intimes de la contraction musculaire, dont le déroulement est encore mal connu, on est arrivé à en avoir une idée d'ensemble.

La fibre musculaire comprend trois parties:

le sarcoplasme qui contient les protéines globulaires solubles que sont les enzymes de la glycolyse,

les mitochondries et le sarcosome support de la respiration et de la phosphorylation oxydative,

et les fibrilles musculaires organites de la fonction contractile composées de protéines pour 90 % de leur poids sec. Sa contraction est liée à une modification de la structure moléculaire de son constituant protéique essentiel l'actomyosine.

L'actomyosine est composée de myosine/^{protéine} qui est douée d'une affinité pour l'acide phosphorique et dont ENGELHARDT et LJUBIMOVA ont montré qu'elle est une A.T. Pase et que, par conséquent, en présence d'A.T.P., elle catalyse elle-même la réaction qui fournira l'énergie nécessaire à sa déformation.

Le deuxième constituant protéique de l'actomyosine est l'actine protéine complexe qui est probablement le support de la structure continue de la fibre.

Spontanément relâchée, l'actomyosine se contracte avec force sous l'action de l'A.T.P., en présence de sels minéraux et, en particulier, d'ions K.

Cette réaction est réversible libérant l'actomyosine une molécule A.D.P. et une d'acide phosphorique.

La resynthèse de l'A.T.P. qui nécessite une quantité importante d'énergie se fait sur deux processus :

- l'un est rapide, explosif, c'est la formation d'A.T.P. à partir du phosphogène,
- l'autre est plus lent, mais essentiel et en liaison avec le catabolisme hydrocarboné:

l'acide phosphorique libéré initialement se fixe sur le glycogène - lors de la formation d'acide pyruvique, il est de nouveau libéré avec une quantité d'énergie suffisante pour assurer sa fixation sur l'A.D.P.

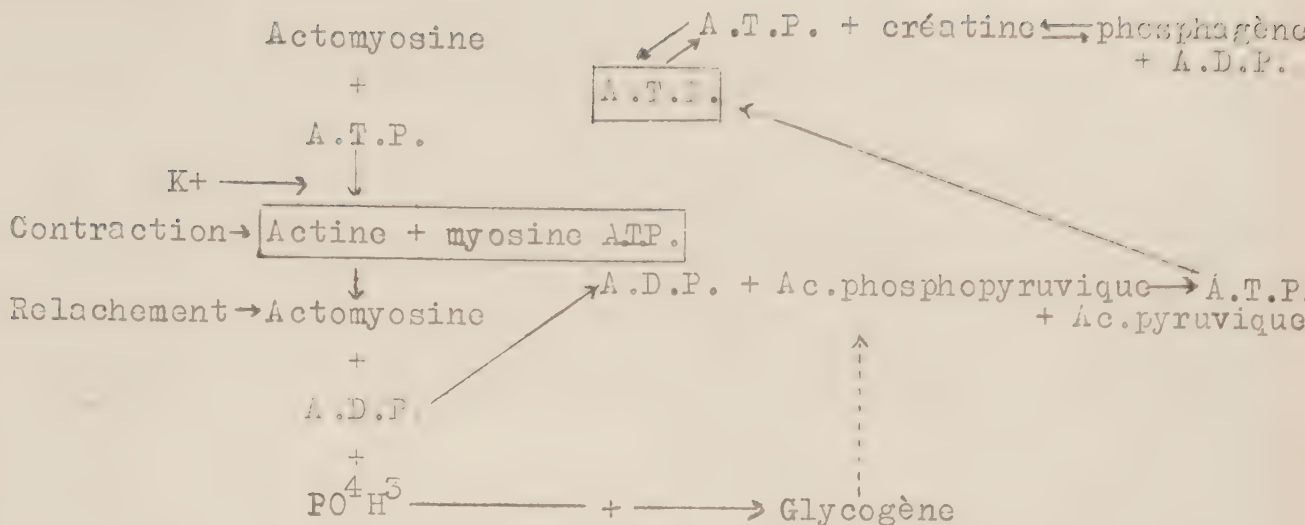


Schéma de CAMBIER illustrant le rôle de l'A.T.P. au cours de la contraction musculaire

Cette régénération de l'A.T.P. qui se fait au fur et à mesure est un phénomène essentiel car un homme adulte au cours d'un travail modéré utilise par exemple 100 kgs. d'A.T.P. alors qu'il n'en contient en tout que 100 grs environ (Dreyfus Schapira 1955).

Les animaux entraînés à l'effort physique détruisent moins d'A.T.P. que les autres.

Cette contraction de l'actomysine a été obtenue in vitro; en effet, les fils d'actomyosine que l'on peut obtenir en versant une solution d'actomyosine dans de l'eau distillée se contractent dans un milieu salin convenable en présence d'ions K⁺ et Mg⁺

Cette contraction, dit Szent Gyorgy " représente une des plus profondes impressions de ma vie scientifique ".

ACTION VASCULAIRE

Un des caractères les plus marquants de l'A.T.P. et qui amena sa découverte est son pouvoir vaso dilatateur.

C'est une vasodilatation périphérique par action vasculaire locale à laquelle le rein, la rate et les poumons ne participent pas. (Expérimentation par oncographie musculaire de WOEL et VAN DE VELDE 1949) DUBOIS FERRIERE confirme ces résultats en 1951, précisant que la vaso dilatation coronaire est importante - la V.O. splanchnique aussi. Elle porte surtout sur les capillaires et les astériolles de la grande circulation - le rein et la rate perfusés donnent une V.C. - les poumons une V.D. pour de petites doses, une V.C. pour des doses plus fortes.

En ce qui concerne la T.A. on assiste successivement à une baisse puis à une augmentation chez les animaux de laboratoire.

La baisse de la T.A. est due à la vasodilatation périphérique plus qu'à une action dépressive cardiaque. L'A.T.P. a été incriminé comme cause possible du choc et de la maladie post opératoire : toute dévitalisation tissulaire entraîne une libération d'A.T.P. qui aura une action locale et générale si la destruction est étendue, la production d'A.T.P. dépasse les besoins et entraîne du déséquilibre.

Pour DUBOIS FERRIERE c'est l'A.T.P. qui serait responsable du choc de la levée de garrot car la vaso dilatation intervient bien avant la fuite plasmatique:

Ralentissement de la circulation due au garrot →
Anoxie tissulaire → ^{A.T.P.} Acidose créée par le métabolisme
anoxybiotique des hydrates de carbone et augmentation du
CO₂ → acidose → cercle vicieux →
exérèse plasmatique → choc.

ACTION CARDIAQUE DE L'A.T.P.

WAYNE, GOODWIN et STONER après BENNET et DRURY d'une part, et HONEY, RITCHIE et THOMSON d'autre part, trouvent, ainsi que DUBOIS FERRIERE, que l'A.T.P. avait les mêmes effets que ceux décrits en 1929 par SZENT GEORGY et DIXON pour l'adénosine et l'acide adénylique.

L'A.T.P. selon ces auteurs amène des troubles

importants de la conduction :

- un allongement PR
- un ralentissement sinusal
- et différents degrés de dissociation auriculo-ventriculaire pouvant aller, pour des doses suffisantes, jusqu'à une asystolie complète.

DUBOIS FERRIERE compare cette action à une excitation vagale.

Ces troubles qui sont très fugaces sont obtenus avec des doses moyennes de 15 à 30 mg et même 40 mg en une injection I.V. rapide (6 à 12 secondes). Pour les petites doses de 5 à 15 mg, ils constatèrent, au lieu d'un ralentissement sinusal, une tachycardie sinusale.

DRURY avait signalé que le lieu d'action des composés d'adénosine varie selon les espèces - qu'il serait plutôt vers le noeud auriculo ventriculaire chez le cochon d'inde, tandis que chez l'homme, et surtout chez le chat, il serait vers le noeud sinoauriculaire.

MAC DONALD fit remarquer le rôle du vague dans la réponse à l'A.T.P. chez le chat où, après section ou atropinisation, le ralentissement sinusal est moins net et les blocs auriculo-ventriculaires éliminés de façon très frappante - le vague joue un rôle chez l'homme mais n'est, dans ce cas, pas impliqué chez le cochon d'inde.

Accessoirement l'A.T.P. peut produire d'autres anomalies que les troubles de la conduction, telles que :

Déplacement du segment ST

Extrasystoles

P. déprimés

Mais, même avec des doses importantes, ces troubles sont instants. Ils sont attribués par ces auteurs à une action directe sur le myocarde et ne seraient dus qu'aux dérivés phosphorylés.

L'action de l'A.T.P. sur le coeur s'éteint au bout d'un certain temps par destruction et par accoutumance - DUBOIS FERRIERE se demande s'il s'agit d'une phase réfractaire ou de la production d'anticorps.

Diverses substances ont une incidence sur l'action de l'A.T.P.

- Mg^{++} augmente les troubles du rythme,

Sans doute à cause de l'interférence du magnésium dans la dégradation enzymatique de l'A.T.P. (il l'empêche, ce qui expliquerait l'anesthésie au Mg^{++})

- Adrenaline - réduit nettement les blocs auriculo-ventriculaires
- La quinine, la quinaquine, la mépacrine diminuent les troubles du rythme
- Alors que la paludrine n'amène aucun changement malgré de grosses doses.

Les coeurs de grenouille peuvent servir de test biologique car ils sont très sensibles à l'action de l'A.T.P.

L'A.T.P. ET LA CICATRISATION DES PLAIES

Toute dévitalisation tissulaire libère de l'A.T.P. qui provoque vaso dilatation + oedème tissulaire + polynucléose et diapédèse.

Nous avons vu qu'une libération trop importante d'A.T.P. pouvait entraîner un choc et était responsable selon certains des accidents de la levée du garrot mais les réactions locales, elles, ne varient pas avec la dose, elles sont maxima vers la 45^{ème} ou 60^{ème} minute.

A.T.P. ET SURRENALE

L'A.T.P. provoque une stimulation de la sécrétion des surrénales. Les Italiens KOILER et ALATI, après des expériences sur les rats entiers et hypophysectomisés, pensent que cette action est directe et ne s'exerce pas par l'intermédiaire de l'hypophyse. L'A.T.P. fait baisser le taux d'acide ascorbique dans les surrénales.

D'autre part, l'hormone surrénalienne préside comme l'A.T.P. aux processus de phosphorylation et dans l'insuffisance corticosurrénalienne le coferment A.T.P. n'est plus lié à l'apoferment et reste inutilisé ce qui rend compte des troubles de la glycorégulation dans la maladie d'Addison.

L'administration de phosphate de lactoflavine peut conserver en vie des animaux surrénalectomisés alors que la lactoflavine non estérifiée ne le peut pas.

LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles sont nombreuses.

Citons, pour commencer, les applications **CARDIO VASCULAIRES**. Elles sont les plus anciennes probablement, si l'on veut considérer que Paracelsus déjà avait noté l'action favorable chez les cardiaques des extraits frais de muscle.

Plus près de nous **DUBOIS FERRIERE** emploie l'A.T.P. dans :

Les troubles vasculaires périphériques de la thrombatérite oblitérante.

Après une ou deux semaines de traitement à raison de 5 mgr d'A.T.P. I.M., tous les 5 ou 6 jours, les troubles subjectifs douloureux disparaissent, les troubles objectifs sont plus lentement influencés. Les membres se réchauffent, mais les oscillations ne s'améliorent jamais.

C'est dans les oblitérations artérielles récentes que les résultats sont les plus spectaculaires, l'amélioration survient en quelques heures avec une perfusion de 20 à 30 mgr d'A.T.P. par jour - Il cite le cas d'une malade de 64 ans qui, malgré un traitement à l'acétylcholine prostigmine, commençait une gangrène; les perfusions d'A.T.P. enrayèrent cette nécrose en quelques jours.

Dans les oblitérations anciennes, les résultats sont moins nets et dûs probablement à l'ouverture de circuits de détour.

Pour l'Angor Pectoris **DUBOIS FERRIERE** conseille 5 mgr d'A.T.P. trois fois par semaine pendant 1 mois, les neuf dixièmes des malades ainsi traités furent très soulagés. L'amélioration porta surtout sur les phénomènes subjectifs et le bien être persista plusieurs mois. L'E.C.G. fut peu modifié sauf dans quelques cas très rares où l'onde de Pardee disparut.

Dans l'infarctus du Myocarde et l'ictus cérébral par hémorragie et thrombose **DUBOIS FERRIERE** conseille d'attendre pour commencer le traitement la période de cicatrisation vers la fin de la troisième semaine (5 mgr quotidiennement).

Plus récemment, c'est dans le traitement des Arythmies qu'il a été utilisé.

- A. Re et **PORETTI** dans le Médica Minerva rapportent un cas de Fibrille flutter avec arythmie complète ayant résisté à de grosses doses de quinidine chez un hypertendu de 48 ans et qui disparut en 4 jours par l'administration quotidienne de 5 mgr d'A.T.P. La fréquence du pouls fut ramenée de 105-120 à 68. Il

reçut une dose totale de 75 mgr d'A.T.P. et la guérison se maintenait au bout d'un an.

- Ils signalent aussi un cas d'arythmie extrasystolique supraventriculaire chez un homme de 60 ans atteint de sclérose diffuse myocardique et coronaire : une injection quotidienne de 15 mgr d'A.T.P. pendant 7 jours amena la disparition complète des extra systoles.

- D'autres encore ont employé l'A.T.P. dans la Tachycardie paroxystique, le cœur s'arrête après une injection rapide de 20 mgr d'A.T.P. et reprend ensuite régulièrement.

Le fait qui semble intéressant dans beaucoup de ces observations sur les applications cardiaques et vasculaires de l'A.T.P. est, comme le fait remarquer DUBOIS FERRIERE, la persistance de l'amélioration, alors que les données pharmacologiques admises semblent établir la brièveté de l'effet V.D. de ce corps.

Est-ce dû à la création de nouveaux circuits ?

A une influence durable sur le M.B. cellulaire ?

Enfin, en chirurgie expérimentale sur cœur exsangue chez des chiens soumis à l'hibernation artificielle ou à la réfrigération externe, l'A.T.P. fut encore employé par l'équipe LIAN, CAHN, COURBIER.

Ils injectent dans le ventricule droit, avant la levée du clampage : 25 mgr A.T.P. + 25 mgr de cytochrome et trouvent que cette méthode évite d'importantes perturbations.

Dernièrement des Auteurs Japonais ont utilisé l'A.T.P. en perfusion I.V. pour provoquer une hypotension contrôlée.

EN RHUMATOLOGIE

L'A.T.P. a été employé par divers auteurs avec des résultats contradictoires.

- En Angleterre, WAYNE, GOODWIN et STONER (1943) n'en obtinrent aucun bienfait chez 15 patients porteurs d'arthrites rhumatismales. Ces malades reçurent quotidiennement pendant trois mois des injections I.V. de 15 à 30 mgr " certains, disent-ils, s'améliorèrent subjectivement mais nous sommes persuadés qu'il n'y a aucune amélioration autre que celle obtenue par le repos au lit et la physiothérapie ". La V.S. ne fut jamais améliorée.

- De même en Amérique LINCOLN GODFREY n'obtint pratiquement aucun résultat chez 12 patients porteurs d'arthrite rhumatoïdale sévère rapidement évolutive traités pendant 5 à 11 jours par A.T.P. IM (20 mgr toutes les 6 heures diluées dans 2 cc de sérum physiologique, au total 80 mgr par jour).

. Un seul de ces malades présenta une légère amélioration symptomatique portant sur les douleurs et l'amplitude des mouvements.

Les onze autres sujets n'eurent aucune réponse à l'A.T.P. la V.S. ne fut pas améliorée et il n'y eût pas de chute des eosinophiles.

Par contre, CALSTROM et LOVGREN, les premiers, avaient rapporté de bons résultats dans les arthrites rhumatismales, dès 1948; les bienfaits se manifestent 5 à 10 jours après le début de la thérapeutique.

GRENIER, BAVAY et LUTHIER (Presse médicale 1952) confirment ces résultats après avoir traité 14 arthrites d'origines diverses - leur technique : 20 à 80 mgr par jour d'A.T.P. 1V pendant 20 à 45 jours.

Ils traitent ainsi 6. P.C.E.

Dans 5 cas, ils obtiennent de bons résultats avec amélioration des douleurs, de l'amplitude du mouvement, de l'état général et de la V.S. Les résultats restèrent acquis pendant 15 jours. Le 6^{ème} cas ne fut que moyennement amélioré.

Un rhumatisme infectieux d'origine indéterminée fut guéri en 15 jours.

Deux rhumatismes psoriasiques furent très améliorés, mais, dans un cas, les lésions cutanées furent inchangées.

Une coxarthrie avec spondylarthrite ankylosante en poussée fut très améliorée.

Quatre R.A.A. : l'A.T.P. n'influence que la polyarthrite et le syndrome infectieux, mais reste sans action sur les localisations cardiaques, sauf dans un cas d'insuffisance mitro-aortique en Asystolie où il y eut augmentation de la diurèse et de l'état général pendant un mois.

Par contre, aucun résultat ne fut enregistré pour :

- 2 sciaticques par hernie discale
- 1 périarthrite scapulo-humérale
- 2 coxarthrie sans poussée inflammatoire

Ces auteurs concluent que :

Il n'y a pas de parallélisme net entre l'amélioration clinique et la V.S. mais qu'il peut en être de même pour l'A.C.

l'A.C.T.H. et qu'en général la V.S. est abaissée en cas d'amélioration.

La baisse des éosino prélude généralement à l'amélioration du début mais, par la suite, les variations sont discordantes

Les longues séries d'A.T.P. augmentant plutôt les 17 cortostéroïdes mais qu'il peut aussi y avoir amélioration sans cette augmentation.

L'A.T.P. enfin, donnerait la même amélioration que l'A.C.T.H. sur un mode mineur et qu'il présente une grande utilité dans les récurrences de P.C.E. par exemple.

Son mode d'action est encore discuté.

Agit-il par son action V.D. comme on l'avait pensé tout d'abord ou par son rôle important dans le métabolisme des sucres ou bien enfin en suppléant au couple hypophyse surrénalienne

Peut être la discordance des résultats tient-elle ici tout simplement aux doses et à la longueur des traitements.

DANS LES DEGENERESCENCES DE LA MOELLE EPINIERE LE HOCSKY utilise l'A.T.P. et la vit. B1 associée, avec succès (1943). Il est établi, en effet, que le tissu nerveux ne fonctionne que s'il est amplement approvisionné en H. de C : l'inconscience de l'hypoglycémie est immédiatement surmontée par l'usage des H. de C.

Mais le métabolisme des H. de C. ne peut se faire qu'en présence de carboxylase qui est la vitamine B1 phosphorylée. La présence de phosphore et d'A.T.P. en particulier est également nécessaire.

En partant de ces principes LE HOCSKY traite 20 cas de dégénérescence médullaire :

par 20 à 25 injections de vit. B1 (10 mgr de Vitaplexe B1)

et 20 à 25 injections de A.T.P. (Atriphos)

Une injection de chaque quotidiennement les 10 premiers jours.

Tous les deux jours ensuite.

Il n'y eut pas d'autres traitements intercurrents.

- Sur 6 dégénérescences spinales toxiques : 5 furent améliorées nettement - amélioration portant sur la force musculaire avec régression de l'ataxie, des parésies ou paraplégie
- parfois disparition d'un signe de BABINSKI (2 cas)

ou diminution d'un signe de BARRE (3 cas)

- un cas de dégénérescence spinale par compression ne fut absolument pas amélioré.

- Dans 12 cas de sclérose en plaques de gravités diverses, il obtint les mêmes résultats favorables

avec : augmentation de la force

diminution de l'ataxie

des trémulations

des parésthésies

de la diplopie

et du nystagmus.

- un cas d'encéphalite disséminée fut nettement influencée, elle aussi

- l'auteur rapporte en outre avoir traité cinq malades qui rechutaient après avoir subi un traitement nicotinique. Il obtint chez eux par A.T.P. + B1 la même amélioration qu'avec le traitement nicotinique, ce qu'il considère comme un succès inattendu en raison de la progressivité de la maladie. De plus, le traitement nouveau avait amélioré l'ataxie dont souffrait un des sujets, ce que ne fait jamais le traitement nicotinique.

L'auteur estime que des traitements plus prolongés sont à pratiquer et qu'il faudra les renouveler.

MYOPATHIES

D'après FERDMAN et GRIGORIEVA le traitement par A.T.P. retarde et atténue les manifestations musculaires de l'avitaminose E.

DIABETE

Chez un diabétique il y a diminution de la synthèse des lésions phosphoriques riches en énergie à cause de la réduction du taux d'oxydation du glucose. Il y a moins d'A.T.P. et le pouvoir acétylant est abaissé. CHALAMPTONS et HEYSTEND (1949) ont montré qu'il pouvait être ramené à la normale par A.T.P. + Acétyl phosphate.

Certains auteurs envisagent aussi la possibilité de l'emploi de l'A.T.P. dans certains troubles du métabolisme des graisses - dans les diarrhées grasses, les syndrômes d'insuffisance corticosurrénalienne et pour faciliter la formation du cal osseux dans les fractures.

A.T.P.

ESSAIS CLINIQUES

I./ - CONDITIONS DES ESSAIS :

=====

L'A.T.P. a été administré chez 17 malades lors de 46 perfusions intraveineuses.

Une étude comparative a été effectuée pour les voies intramusculaires et orales.

1°) - Les sujets :

Tous adultes, généralement âgés (de 33 à 77 ans : âge moyen 58 ans) le plus souvent dans la période pré-opératoire.

La plupart (sauf 3 cas de surcharge ventriculaire gauche, dont un en arythmie complète) présentaient un tracé électrocardiographique normal.

Dans la mesure du possible, l'A.T.P. fut administré en dehors de toute autre médication.

2°) - Mode d'administration :

L'A.T.P. fut donné par voie veineuse, dilué dans du soluté glucosé à 5 p. 100 (35 cas = 17 fois dans 250 ml, 18 fois dans 500 ml) ou un soluté de Cl Na à 9 p. 1.000 (6 cas) ou dans la perfusion nécessitée par l'état du malade : sang, plasma, acides aminés (5 cas).

La dose journalière fut de 50 mg.

Les sujets ont été divisés en deux groupes :

1^{er} groupe : Etude de la toxicité : doses répétées, avec total de 50 à 350 mg (moyenne 195 mg)

2^{ème} groupe : Etude de l'excitabilité neuro-musculaire avec une dose unique.

3°) - Moyens de contrôle :

27 Electrocardiogrammes furent pratiqués avant, pendant, après les perfusions.

Le métabolisme basal fut mesuré 5 fois avec l'appareil DURUPT.

La température fut notée dans tous les cas et enregistrée d'une façon continue (thermomètre électronique PHILIPPS) dans 2 cas.

Le pouls fut inscrit régulièrement ainsi que les signes cliniques objectifs et subjectifs.

La pression artérielle fut prise avec le tensiomètre électronique COMET.

Les bilans humoraux furent pratiqués comme chez les autres malades (Cl, protéides, urée, HT, K⁺, glycémie, GR, G.B., HG, prothrombine).

Enfin, l'excitabilité neuro-musculaire fut recherchée 39 fois avec le rhéotome électronique de PULVEN et GUIOT. Cet appareil délivre un courant rectangulaire pendant un temps de passage exactement prédéterminé de 0,01 milliseconde à une seconde.

Pour chaque temps de passage l'opération fait varier l'intensité du courant (de 0 à 50 mA) jusqu'à provoquer la première contraction musculaire.

Les chiffres obtenus (en mA) pour chaque temps sont reportés sur un papier à quadrillage logarithmique et les points sont réunis de façon à tracer une courbe (intensité-durée) d'aspect caractéristique à trois segments.

P1 = horizontal (réponse aux temps longs)
représentant la Rhéobase

P2 = intermédiaire (temps moyens)

P3 = oblique (temps courts)

La mesure se pratique plus commodément au niveau du jambier antérieur en recherchant la contraction du gros orteil. Elle réclame deux minutes environ. Il y a intérêt à ce qu'elle soit faite par le même opérateur, la marge d'erreur est ainsi infime.

L'aspect de la courbe et l'alignement correct des points renseigne d'ailleurs au premier coup d'oeil sur la valeur de la mesure.

11./ - RESULTATS : (voir Tableau p 25')

1°)- Toxicité (1^{er} groupe : 10 malades)

6 malades sur 10 devaient subir des interventions sur les voies biliaires et présentaient une insuffisance hépatique plus ou moins marquée (dont le sujet qui reçut 350 mg).

Parmi les 4 autres : 3 cancers digestifs, (oesophage, colon, estomac) avec cachexie.

Le dernier : obèse épileptique avec volumineuse hernie.

Donc, tous étaient des sujets fragiles.

Malgré ces conditions défavorables, on ne nota - aux doses employées - aucun signe clinique ou humoral de toxicité hépato-rénale et, notons-le en passant, aucun signe d'accumulation.

Localement, la perfusion d'A.T.P. fut toujours bien tolérée.

2°)- Effets :

a. - sur le métabolisme :

- La consommation d'oxygène ne fut pas modifiée de façon valable, même après perfusions répétées :

EXEMPLE : dans un cas : + 5 p. 100 en 5 jours,
dans un autre: - 10 p. 100 en 4 jours
(différences non significatives).

La température ne fut pas modifiée sauf dans 3 cas sur 10 où on nota un léger fébricule (37°8- 38°). Mais ces malades avaient d'autres raisons d'être fébriles et deux enregistrements, précis au 1/10° près, avant, pendant et après perfusion, ne montrèrent aucun effet pyrogène.

b. - sur le système cardio vasculaire :

La tension artérielle ne subit pas de modification appréciable chez des sujets au lit.

Le rythme du pouls ne fut pas modifié, sauf chez un malade (grand anxieux) qui présenta une tachycardie (140) passagère après une perfusion (alors que pour les autres : pas de modification).

L'électrocardiogramme n'a pas été modifié de façon nette, pendant et après A.T.P. sauf dans un cas où le malade

présentait une tachyarythmie complète, qui fut ralentie par l'administration d'A.T.P.

Les troubles de la conduction signalés par WAYNE, GOODWIN et STONES n'ont pas été retrouvés ici. Cela tient, pensons-nous, au mode d'administration. Ces auteurs injectaient de 15 à 40 mgr d'A.T.P. en une injection intraveineuse qui durait 6 à 12 secondes. Tandis que nos malades ont tous reçu leurs 50 mgr d'A.T.P. en perfusion. Ces troubles étaient d'ailleurs très passagers.

Les effets de la cétilanide ont paru favorisés dans un cas par l'injection simultanée d'A.T.P. Cette action protentiatrice des effets utiles - sans augmentation apparente de la toxicité - mériterait une étude plus approfondie. Tous nos malades séniles ayant reçu de l'A.T.P. n'ont présenté aucune défaillance cardiaque pré et post opératoire.

c. - sur l'excitabilité neuro-musculaire :

La perfusion d'A.T.P., même à dose modérée (50 mg) a donné une hyper-excitabilité dans 5 cas sur 8 (hyper-excitabilité très importante dans un cas, nette dans 4), et une "tendance à l'hyper-excitabilité" dans les 3 autres cas. Elle se traduit surtout par une diminution de la rhéobase, mais aussi par une légère diminution de la réponse aux temps courts.

Cette hyper-excitabilité, d'après des notions récentes, semble être un phénomène favorable. Elle va de pair avec une amélioration de la contraction musculaire, probablement aussi avec une amélioration du péristaltisme intestinal.

Elle traduirait une recharge énergétique cellulaire, avec augmentation du potentiel de repos, donc atonie, mais avec aussi possibilités de contractions augmentées.

Les crampes musculaires observées dans un cas sont peut-être en rapport avec ce phénomène.

De même, la résistance nette que présentèrent 2 sujets à la curarisation par les pachycurares, utilisés à doses élevées (résistance objectivée par les enregistrements respiratoires).

L'atonie est probablement aussi vasculaire (mais également avec contraction améliorée) et explique sans doute l'hypotension observée par certains et qui doit être variable avec la posture (à vérifier).

Ces notions demandent de nouvelles études mais sont déjà riches de possibilités pratiques : application au traitement de syndromes neuro-musculaires, myasthénie, intoxication par les curares, séquelles de poliomyélite et, d'une façon générale, fatigue musculaire.

D'ailleurs, des travaux en cours (communication du D^r HUGUENARD) effectués sur des ouvriers métallurgistes, ont montré que la fatigue s'objectivait par une augmentation de la rhéobase et des temps courts (après hyper-excitabilité passagère). Ajoutons que les sportifs entraînés présentent une hyper-excitabilité neuro-musculaire.

D'autre part, dans les séquelles de fractures, la rééducation fonctionnelle doit être favorisée par cette médication musculaire.

Dans ce but, l'association de l'A.T.P. à la néostigmine et à l'ion K + mérite d'être étudiée.

d. - Effets sur le psychisme :

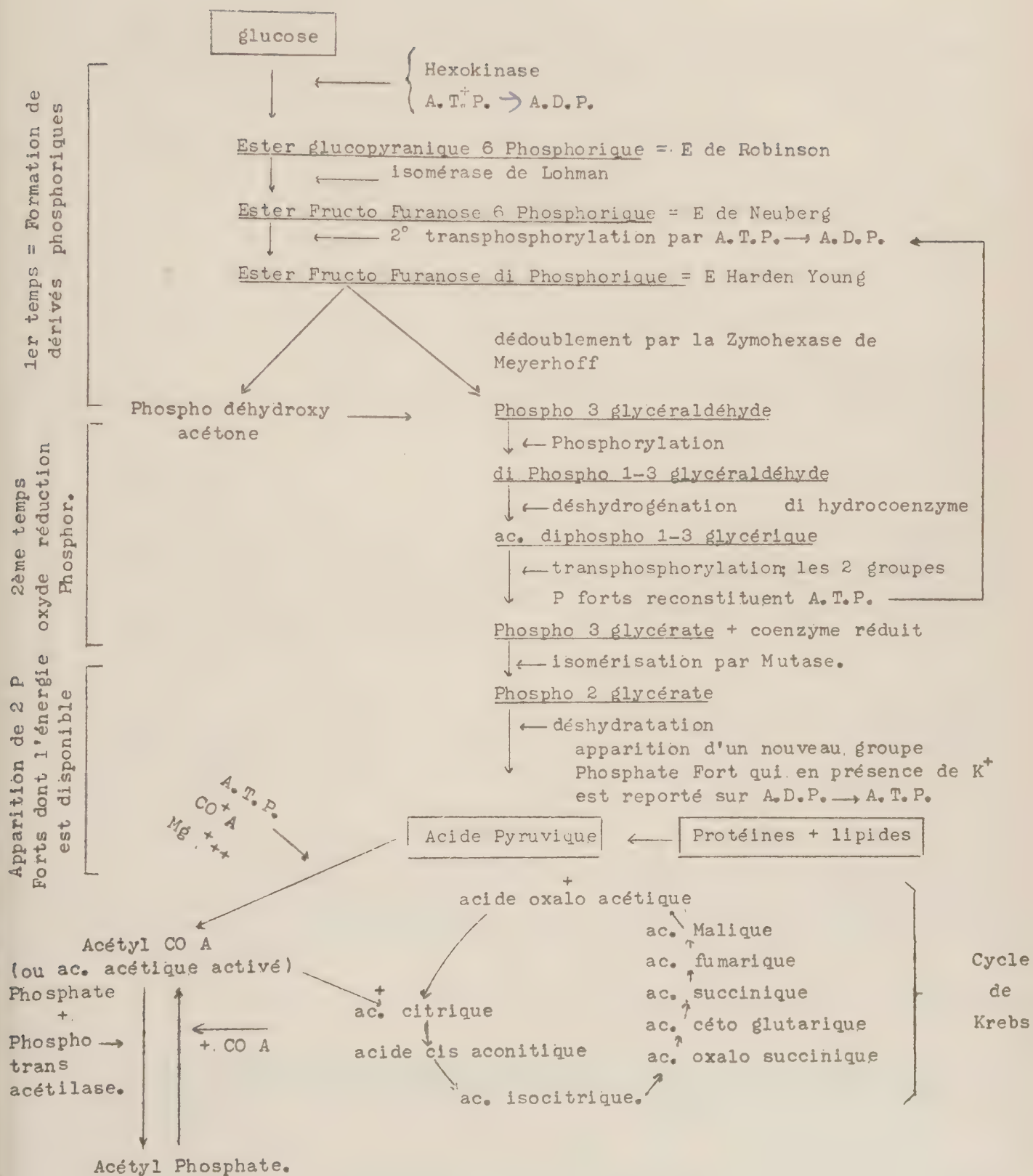
C'est peut-être aussi cette "recharge énergétique" qui explique les effets favorables que nous avons observés sur le psychisme des malades : légère euphorie, sensation de "forces revenues", etc...

Ce fait rejoint les travaux de MALKIMAN mettant en évidence la diminution de la rhéobase et le raccourcissement de la chronaxie du tissu cérébral.

L'asthénie des convalescents est probablement justifiable de cette médication.

Dans ce cas, l'utilisation intramusculaire ou orale du produit serait peut-être d'une réalisation plus pratique.

Il est à remarquer que l'injection intramusculaire a été remarquablement tolérée, de même que l'administration orale qui ne s'est accompagnée d'aucun phénomène d'intolérance gastrique.



Nous avons aussi utilisé la voie orale chez 19 sujets (dont neuf en parfaite santé apparente et jeunes).

Mode d'administration : Capsules glutinisées contenant chacune 25 mgr d'A.T.P. Les prises ont varié de 50 mgr à 125 mgr en une fois.

Moyens de contrôle :

- Etudes des signes subjectifs
- prise au pouls
- prise de la T.A.
- dans un cas surveillance de l'E.C.G.
- mesure de l'excitabilité neuro-musculaire par l'appareil de PLUVEN et GUIOT.

RESULTATS :

1°) Toxicité digestive: aucun trouble digestif n'a été signalé dans les 48 heures qui ont suivi la prise d'A.T.P. mais chez deux malades il eut un effet heureux laxatif, dans les deux cas, 24 heures après l'administration du produit; l'une était une hémiplégiq.ue grabataire et constipée chronique, l'autre avait une paresie post-opératoire.

Peut-être est-ce là une coïncidence, mais peut-être aussi une conséquence de cette recharge énergétique cellulaire avec augmentation du potentiel de repos, atonie et possibilité de contractions améliorées dont nous parlions plus haut.

2°) Modifications subjectives :

Quatre sujets sur les 17 ont éprouvé une sensation de chaleur généralisée apparue en 1/2 heure ou 3/4 d'heure après la prise et persistant deux heures après. Cette sensation n'est apparue que pour des doses de 100 ou 125 mgr per os.

Aucun sujet ayant reçu 75 mgr ou moins ne l'a signalée.

3°) Les Modifications du pouls et de la T.A. sont plus variables et assez peu significatives pour qu'on puisse en tirer une conclusion.

4°) L'E.C.G. de la malade atteinte de cardiomyopathie n'a pas été modifié par la prise d'A.T.P.

5°) Excitabilité neuro-musculaire :

C'est, comme nous l'avons dit, le test spécifique d'activité du produit. Les résultats globaux sont donnés par un tableau récapitulatif.

L'étude des courbes, établies avant, une et deux heures après la prise orale d'A.T.P. montre :

- que l'A.T.P. pris par voie buccale fait varier l'excitabilité dans le même sens que par voie veineuse ou intra-musculaire.

Le produit conserve donc son activité.

- Mais il faut utiliser des doses plus fortes pour un effet identique. Ce fait ne saurait nous étonner puisqu'il est commun à la plupart des médicaments.

Par voie veineuse, une seule dose de 50 mgr se montrait suffisante et donnait une hyperexcitabilité nette et constante, avec abaissement de la rhéobase. Par voie buccale au contraire à cette dose on n'a aucune variation de l'excitabilité neuro-musculaire; pour 75 mgr, l'hyperexcitabilité est fréquente mais inconstante (quatre sur huit malades seulement) et, pour des doses de 100 mgr, elle est beaucoup plus nette et plus marquée (quatre sur six sujets).

Il semble que pour obtenir une excitation significative de la courbe d'E.N.M. il faille donner environ 100 mgr. à un sujet de 55 à 60 kgs.

Le rapport entre le poids au kilo du sujet et la dose est important.

L'A.T.P. per os en capsule semble donc démunie de toute toxicité. Il a les mêmes effets que par voie parentérale, à condition que sa dose soit doublée, ce qui peut être facilement réalisé en raison de son innocuité.

N O M S	doses en mgr.	nombre de mesures	Avant	1h. après	2h. après	
Melle B	50	2	N	0		
Melle B	100	3	N	0	+	sensation de chaleur
Melle H	75	2	N	+		
Melle H	170	2	N		+++	sensation de chaleur
Melle H	125	3	N	+++	+++	
Melle H	75	2	N		0	
Melle H	50	2	N		0	
Dr H	100	3	N	+	+	
Dr Bl.	100	3	N	0	0	chaleur persistant 2 h. après
Dr C	100	3	N	0	0	
me L	100	3	N	+++	+++	
me L	75	3	N	-	+	
Melle C	75	2	N		0	
me L.S.	75	2	N	<u>1^h30</u>	+	
D.	75	2	N		++ <u>1^h30</u>	
me A	75	2	N	0		
o 7	75	2	N	0		
Melle L	50	3	N	0		
Melle X	50	2	N		+	

A.T.P per os.

25'
TABLEAU

N° d'obs.	Âge	Doses d'A.T.P.	Soluté	E.C.G.	M.B.	ENM.	Enreg. T	Remarques
1. (108/55)	57	150 mg	3 glucosé 500	3				
2. (553/55)	33	150	3 " 250	1	1	2		
3. (504/55)	67	50	1 " 250	2			1	
4. (328/55)	58	200	4 " 250	1(2)				Serposil Phénergan Fébricule
5. (708/55)	46	200	4 " 250	3	2			
6. (484/55)	45	350) 2 cures	4 " 500 3 salé 250 5 divers	2 2 6	2 2	8 hyper.	1	
7. (2306/54)	73	250	(1 salé 250 (	4				D.C.D. Bilan humoral
8. (2098/54)	72	250	(4 glucosé 250 5 " 500	2				Fébricule Léger Fébricule
9. (2540/54)	58	250	5 " 500	2				
10. (2162/54)	77	100	2 salé 250	3				
Moyennes: ↔	58	195 mg	28 glucosés) 6 salés)39 5 divers) 39 perfusions	27	5	10	2	
4/4		50	glucosé 500			2		Hyper.
5/4		50	" 500			2		+
25/4		50	" 250			2		+
10/5 B.		50	" 500			2		-
10/5 DY		50	" 500			2		Hyper.
12/5		50	" 500			2		très hyper.
		300	6 perfusions			12		Hyper.
Totaux ↔		2 250 mg	45 perfusions			22		4 hyper. 1 très hyper. 3 inchangés 8

A.T.P en perfusions i.v.

A.T.P. 100 mgr per os

1ère L....

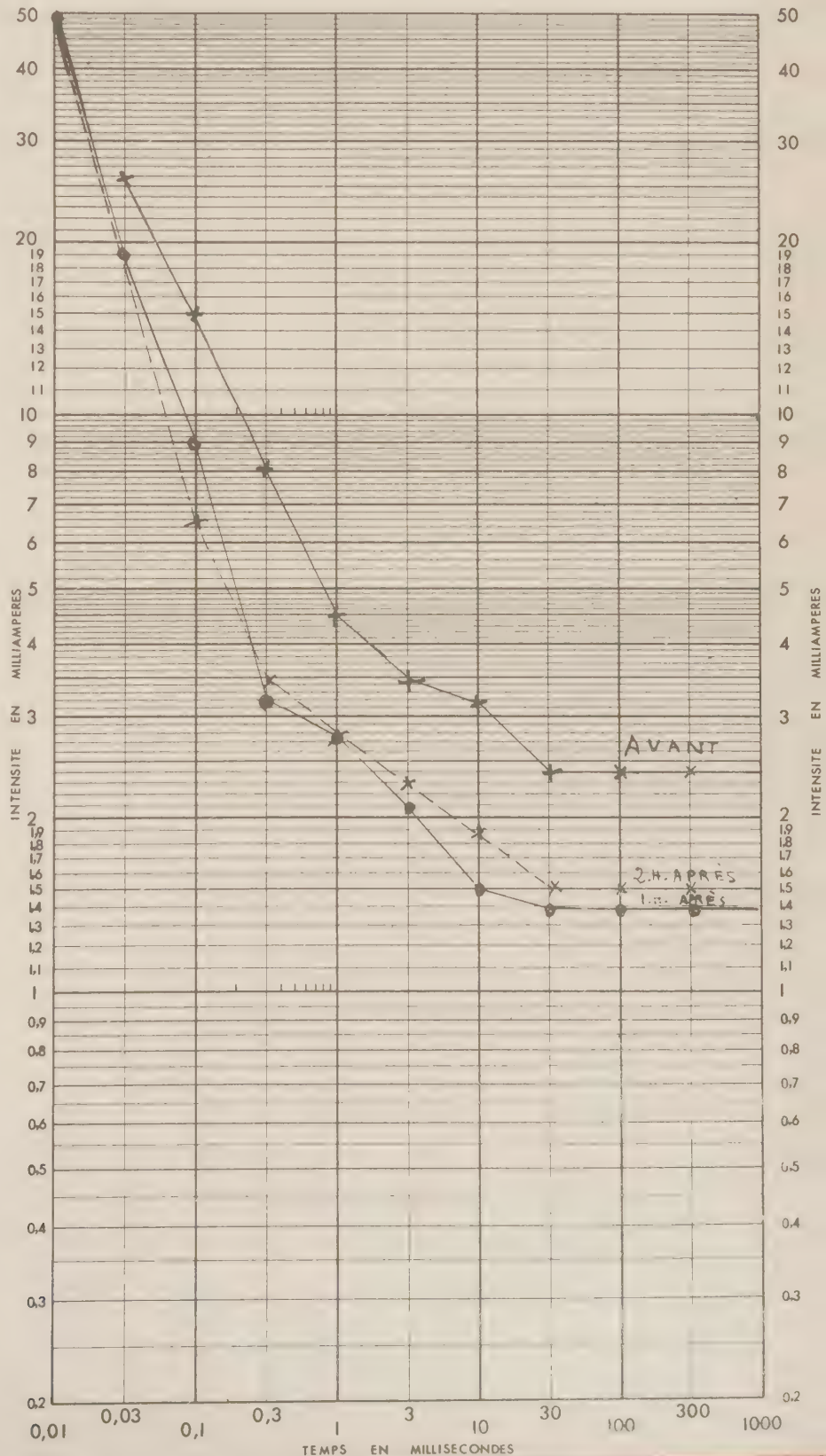
28/1/55

n° 6

T ms	10h. 1mA	11.20 1	12 1	
0,01		50	50	
0,03	26	19	19	
0,1	15	9	6,5	
0,3	8	3,2	3,5	
1	4,5	2,8	2,8	
3	3,5	2,1	2,3	
10	3,2	1,5	1,9	
30	2,4	1,4	1,5	
100	11	1,4	11	
300	11	11	11	
ϕ	*	◊	*	
P0,01-0,1	-	-	-	
P0,1 - 1	-	-	-	
P1 - 10	*	◊	*	

OBSERVATIONS

.A. 10 h. 14,5-8
11h.20 15,5-8,5
12 h. 15 - 8



Time L...

26/10/55

75 mgr A.T.P. per os

n°6

T ms	9h40 1mA	10h45 1	12h 1	1
0,01				
0,03	21,5	26	24	
0,1	13	13,5	11	
0,3	6,9	7	3,8	
1	5,5	5	3,1	
3	3,8	3,8	2,6	
10	2,6	3,4	2,2	
30	"	3,2	2,2	
100	"	"	"	
300	"	"	"	
∞	x	0	x	
PO,01-0,1				
PO,1-1				
PI-10	x	0	x	

OBSERVATIONS

.A. 9 h.40 16 - 9,5

10h.45 17 - 10

12 h. 14 - 8,5

s de signes subjectifs



CONCLUSIONS

L'A.T.P. est le composé qui intervient le plus fréquemment dans les réactions du métabolisme intermédiaire. Il n'est donc pas étonnant que ses fonctions soient nombreuses dans l'organisme et ses applications variées.

C'est le type même des réservoirs biologiques d'énergie entre ses atomes de phosphore, il en accumule une grande quantité.

Il est à la base de la transformation de l'énergie chimique en mouvement ou même en lumière (Elroy n'a-t-il pas signalé en effet que l'A.T.P. fournissait l'énergie utilisée pour la luminescence des lucioles par l'intermédiaire du couple luciférine-luciférase se permettant ainsi de justifier l'éthymologie du mot phosphore = porte la lumière - (COURTOIS)

Nous avons essayé de montrer ici son absence de toxicité et, par l'intermédiaire d'un mode d'exploration nouveau, préconisé par LABORIT et HUGUENARD, l'excitabilité neuromusculaire, quelles doses orales et parentérales pouvaient suffire à la recharge énergétique cellulaire.

Il provoque en effet cette hyperexcitabilité témoin d'une polarisation membranaire augmentée qui se traduit par une atonie mais avec possibilité accrue de contractions musculaires.

Ce qui donne :

- au niveau de la fibre lisse intestinale : de l'atonie avec hyperpéristaltisme à la première sollicitation, intérêt dans l'iléus intestinal et les paralysies intestinales.
- au niveau de la fibre lisse vasculaire, de la vaso dilatation, intérêt déjà exploité dans les troubles vasculaires périphériques et coronariens et pour l'exanguinité du champ opératoire.
- au niveau de la fibre musculaire l'atonie avec possibilité de contractions accrues : indication chez les convalescents, les surmenés, les sportifs et peut-être aussi dans la préparation à l'accouchement.

Cette étude est limitée, car elle a été entreprise dans un service de chirurgie, mais l'absence de toxicité du médicament permet d'envisager d'autres applications en obstétrique et en médecine sportive, par exemple.

Rappelons pour terminer l'hypothèse hardie que propose dans son ouvrage de philosophie biochimique (TIMES arroward. Evolution) HAROLD F. BLUM :

Il envisageait même que l'A.T.P. est susceptible d'avoir provoqué l'apparition de la vie sur terre en fournissant l'énergie créatrice à un mélange accidentel de composés organiques !

P L A N

- I - HISTORIQUE RAPIDE
- II - PROPRIETES PHYSICOCHEMQUES - Préparation
- III - ROLE DE L'A.T.P. DANS L'ORGANISME
 - dans le métabolisme des hydrates de carbone
des graisses
 - dans la minéralisation de l'os
 - dans la contraction musculaire
 - sur le système cardio vasculaire
cicatrisation des plaies
 - A.T.P. et surrénale
- IV - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- V - TRAVAIL PERSONNEL SOUS LA DIRECTION DU D^r HUGUENARD
- VI - CONCLUSIONS

Vu le Président de Thèse :

Professeur Jean SENEQUE

Vu le Doyen :

Léon BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean SARRAILH

Annales de Biologie Septembre 1955, sur l'intervention de quelques facteurs vitaminiques dans le métabolisme des graisses.

J. BAILLET - Métabolisme des glucides - Inter exte - Janvier 1950

P. CARTIER - Mécanisme enzymatique de l'ossification
Exposés Annuels de Biochimie médicale.

COURTOIS - Rôle du Phosphore en Biologie
Exp. Annuels de Biochimie médicale.

CHAIN - Progrès récents dans le Métabolisme des Hydrates de carbone : Exp. Annuels de Biochimie médicale
Tome I4. II3.455.

I.DAVID - Analyse du Synergisme entre A.C.T.H. et A.T.P.
Archivo-Italiano di Scienze Farmacologiche 1955 Gazz

DUBOIS FERRIERE - Helvetia Medica Acta 1951-18-93.178.

de WOELE et VAN de VELDE - Action vasculaire de l'A.T.P.
Archives internationales de Pharmacodynamie
1945-70-130.871.

HUGUENARD et FAYOT - Intérêt de l'excitabilité neuro-musculaire
en Anesthésiologie. Anesthésie Analgésie-Juin 1955.

KOBLER. AMATI. FORNARDI. et L. DE GIUSEPPE
Bollettino. Volume 29. Fasc. 4. 1953.

KREBS - Le cycle des Acides tricarboxyliques. 1949.
Exposés Annuels de Biochimie médicale.

LE HOCZKY - Action de l'A.T.P. et de la vitamine B sur les dégénérescences de la moelle épinière.
Acta medica scandinavia 1943.114.

LIAN. KAHN. COURBIER. JEAN. Mlle DUBRASQUET
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 1955
Tome 139 n° 23 et 24.

LINEN - Cycle des Acides gras.
Exposés Annuels de Biochimie Médicale 1955

PERRAULT - Le Coenzyme A. Entretiens de Bichat 1955.

A. RE. et PORETTI - Minerva Medica - 21 Janvier 1955.
Deux cas d'arythmie traités par A.T.P.

SCHAPIRA et DREYFUS - 1955 - Données biochimiques récentes sur
maladies primitives du muscle.

WAYNE GOODURIS STONES

Effet de l'A.T.P. sur l'E.C.G. de l'homme et des animaux. British Heart Journal. 1949-II.

JOURNAL of PHYSIOLOGIE. 1951 - II3 - p.I29

J.A.M.A. 1951 - I45 - p.I38 LINCOLD - GODFREY.

J. Biol. Chim. 1943 - I47 - p.699. A.I.P. in Mg.Anesthesia

GRENIER. BAVAY. LUTHIER Presse Médicale 1952 -29 - p.619.

l'A.C.T.M. peut-elle être remplacée dans certains cas par l'A.T.P.

JOURNAL JAPONAIS d'Anesthésiologie - Février 1956.

